



IQWiG-Berichte – Nr. 1440

**Pembrolizumab
(Magenkarzinom mit MSI-H
oder dMMR) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A22-77

Version: 1.0

Stand: 26.10.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Pembrolizumab (Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

25.07.2022

Interne Auftragsnummer

A22-77

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Lisa Junge
- Claudia Kapp
- Petra Kohlepp
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Pembrolizumab, Magentumoren, Nutzenbewertung, NCT02370498

Keywords

Pembrolizumab, Stomach Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02370498

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Pembrolizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt:

- nicht resezierbares oder metastasierendes Magenkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA¹). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

¹ Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.4
I Abbildungsverzeichnis.....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.6
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.7
I 2 Fragestellung	I.14
I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie.....	I.16
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.16
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	I.16
I 3.1.2 Studiencharakteristika	I.17
I 3.1.2.1 Studiendesign	I.20
I 3.1.2.2 Relevante Teilpopulation	I.22
I 3.1.2.3 Datenschnitte.....	I.22
I 3.1.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung	I.23
I 3.1.2.5 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation.....	I.24
I 3.1.2.6 Angaben zum Studienverlauf.....	I.26
I 3.1.2.7 Folgetherapien.....	I.27
I 3.1.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene).....	I.27
I 3.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.....	I.28
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.28
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.28
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.30
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.32
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.35
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.35
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.35
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.36
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien	I.38
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.38
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.42
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.42

I 5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	I.43
I 6	Literatur	I.44
I Anhang A	Suchstrategien	I.48
I Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie)	I.49
I Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie)	I.52
I Anhang D	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.58

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.7
Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.23
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.24
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.26
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel	I.28
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.29
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.31
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.32
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.35
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel.....	I.37
Tabelle 17: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.43
Tabelle 18: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel	I.53
Tabelle 19: SUEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.55
Tabelle 20: Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.56
Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel.....	I.57

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H.....	I.49
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H.....	I.49
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H.....	I.50
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H	I.50
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H	I.51
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H.....	I.51

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EORTC QLQ-STO22	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22
FAS	Full-Analysis-Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 25.07.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d
2	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien ^c	Trifluridin/Tipiracil

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wurde keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.
c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
d. In Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie
- Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird eine Teilpopulation der Studie KEYNOTE-061 herangezogen. Die Studie KEYNOTE-061 ist eine offene randomisierte klinische Studie (RCT) zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Progress während oder nach einer Erstlinientherapie mit einer Platin/Fluoropyrimidin-Doublette eingeschlossen.

592 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 296) oder Paclitaxel (N = 296) zugeteilt.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Paclitaxel ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen, wird aber gemäß Leitlinien im Anwendungsgebiet eingesetzt. In der Studie KEYNOTE-061 wurde Paclitaxel im 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1, 8 und 15 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. mit einer darauffolgenden Pause an Tag 22 verabreicht.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE-061 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Zusätzliches Abbruchkriterium war für Pembrolizumab eine Behandlung mit maximal 35 Zyklen.

In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien, außer dass ein Wechsel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms nicht erlaubt war.

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-061 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben, jeweils bei Patientinnen und Patienten mit Programmed-Cell-

Death-Ligand-1(PD-L1)-exprimierenden Tumoren. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben bei allen Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Relevante Teilpopulation

Der pU schließt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H ein. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation beinhaltet damit 11 Patientinnen und Patientinnen im Interventionsarm und 10 Patientinnen und Patientinnen im Vergleichsarm. Die Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

Datenschnitte

Es werden grundsätzlich die Ergebnisse des letzten Datenschnitts zu Studienende vom 10.06.2021 herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen allerdings ausschließlich Ergebnisse des Datenschnitts vom 26.10.2017 zur Verfügung.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-061 als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt. Die Aussagesicherheit ist für diesen Endpunkt jedoch herabgesetzt. Dies ergibt sich aus den fehlenden Angaben zu Folgetherapien sowie der fehlenden Verfügbarkeit der primär ab der Drittlinie empfohlenen Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird jeweils als hoch bewertet. Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mit der EQ-5D visuellen Analogskala (VAS), sowie die Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – Gastric Cancer 22 (EORTC QLQ-STO22), liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Insgesamt können auf Basis der verfügbaren Daten für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Es werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-STO22, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Zur Auswahl weiterer spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) nach bevorzugten Begriffen (PTs) und Systemorganklassen (SOCs) vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien

Ergebnisse

Der pU legt einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-158) und Trifluridin/Tipiracil (RCT TAGS) vor. Die Studie KEYNOTE-158 ist eine noch laufende, 1-armige entitätenübergreifende Studie zu Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierten und / oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren. Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme eine Teilpopulation von 23 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H und

mindestens 2 vorherigen Therapien heran. Die Studie TAGS ist eine doppelblinde RCT, in der Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des GEJ. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens 2 vorangegangene Therapieregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme zur Bewertung des Zusatznutzens alle Patientinnen des Trifluridin/Tipiracil-Arms (Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des GEJ) heran. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor.

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR. Patientinnen und Patienten, deren Tumore weder MSI-H noch dMMR aufweisen, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst. Somit bildet der Trifluridin/Tipiracil-Arm der Studie TAGS insgesamt nicht die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ab und ist daher für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Davon unbenommen handelt es sich bei den vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme um Vergleiche ohne Brückenkompator. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar. Darüber hinaus liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die vorliegende Fragestellung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie

In der Gesamtschau zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Verwertbare Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nicht vor.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor. Diese führt dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die Paclitaxel gemäß Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapie

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Pembrolizumab.

Tabelle 3: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{e, f}
2	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien ^c	Trifluridin/Tipiracil	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Gemäß G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wurde keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.
- c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
- d. In Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.
- e. In die Studie KEYNOTE-061 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
- f. Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die nach ärztlicher Maßgabe Paclitaxel eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor.
- dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Pembrolizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d
2	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien ^c	Trifluridin/Tipiracil

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wurde keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.
c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
d. In Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der 2 Fragestellungen verwendet:

- Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie
- Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

I 3 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 01.06.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.08.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
MK-3475-061 (KEYNOTE-061 ^c)	nein	ja	nein	ja [1,2]	ja [3,4]	ja [5]
<p>a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Der Studienpool für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung beinhaltet übereinstimmend mit dem pU die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KEYNOTE-061. In der Studie wurde Pembrolizumab mit Paclitaxel verglichen. Die Studie ist somit

ausschließlich dazu geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab für die Patientinnen und Patienten zu treffen, für welche Paclitaxel eine geeignete Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt.

Die Studie sowie die für die Bewertung relevante Teilpopulation der Studie werden im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 und beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
KEYNOTE-061	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progress während oder nach einer Erstlinientherapie mit einer Platin/Fluoropyrimidin-Doublette ▪ PD-L1-Expression des Tumors^b ▪ ECOG-PS 0 oder 1 	Pembrolizumab (N = 296) Paclitaxel (N = 296) davon relevante Teilpopulation ^c <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pembrolizumab (n = 11) ▪ Paclitaxel (n = 10) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: bis zu 28 Tage ▪ Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes, Rücknahme der Einwilligungserklärung, oder bis Abschluss einer Behandlung über maximal 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) mit Pembrolizumab^d ▪ Beobachtung^e: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende 	140 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Chile, Dänemark, Deutschland, England, Estland, Finnland, Guatemala, Hong Kong, Irland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Malaysia, Mexiko, Neuseeland, Norwegen, Polen, Russland, Singapur, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Türkei, USA 05/2015–06/2021 Datenschnitte ^f : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 26.10.2017 (finale Analyse für das Gesamtüberleben^g) ▪ 10.06.2021 (Analyse zum Studienende^{g, h}) 	primär ⁱ : Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben sekundär: Gesamtüberleben ^j , Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. ab dem 20.03.2016 gab es die Empfehlung, keine Patientinnen und Patienten mit negativem PD-L1-Status einzuschließen (Umsetzung erfolgte mit Amendment 7 des Protokolls vom 18.08.2016). Der Einschluss der ersten Patientin oder des ersten Patienten erfolgte am 11.05.2015, Einschluss der letzten Patientin oder des letzten Patienten erfolgte am 27.07.2016; es wurden insgesamt 99 (33 %) vs. 96 (32 %) Patientinnen und Patienten mit negativem PD-L1-Status eingeschlossen</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H</p> <p>d. Ein Abbruch der Pembrolizumab-Behandlung konnte in Betracht gezogen werden, wenn die Patientinnen und Patienten ein bestätigtes vollständiges Ansprechen erreicht hatten, mindestens 24 Wochen mit Pembrolizumab behandelt wurden und mindestens 2 Behandlungen mit Pembrolizumab nach dem Datum erhalten hatten, an dem das 1. vollständige Ansprechen festgestellt wurde. Patientinnen und Patienten, die die zuvor genannten Kriterien erfüllten oder die eine stabile Erkrankung, ein partielles oder vollständiges Ansprechen hatten und die Studienmedikation nach 35 Zyklen mit Pembrolizumab aus anderen Gründen als einer Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit abgesetzt hatten, konnten eine weitere bis zu 1-jährige Behandlung mit Pembrolizumab erhalten, wenn eine radiologisch bestätigte Krankheitsprogression im weiteren Verlauf auftrat („second course phase“). Insgesamt haben zum Studienende (Datenschnitt am 10.06.2021) 20 (7 %) Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation und 6 (55 %) Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation die Studienbehandlung mit Pembrolizumab abgeschlossen. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten bis zum Studienende eine Behandlung in der second course phase erhielten, liegen weder für die Gesamtpopulation noch die relevante Teilpopulation vor.</p> <p>e. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>f: Neben den in der Tabelle genannten Datenschnitten zur finalen Analyse für das Gesamtüberleben und zum Studienende gab es weitere Datenschnitte für Interimsanalysen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird der letzte Datenschnitt (10.06.2021) herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen allerdings ausschließlich die Ergebnisse des Datenschnitts vom 26.10.2017 zur Verfügung (siehe Abschnitt I 3.1.2.3).</p> <p>g. Die finale Analyse war geplant, nachdem mindestens 290 Ereignisse für das Gesamtüberleben bei den Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren eingetreten waren oder etwa 15 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten, je nachdem was später eintrat.</p> <p>h. geplant nach der letzten Visite oder dem Studienabbruch oder Lost-to-Follow-Up der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten. Bei 14 (7 %) vs. 6 (3 %) der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren war der Grund für den Studienabbruch „Studienabbruch durch den Sponsor“; in der relevanten Teilpopulation waren es 5 (45 %) vs. 1 (10 %) Patientinnen und Patienten. Die Wahl des Zeitpunktes für die letzte Visite und damit des Studienendes ist unklar (siehe Abschnitt I 3.1.2.3).</p> <p>i: bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren</p> <p>j. bei allen Patientinnen und Patienten, unabhängig vom PD-L1-Status</p>						
<p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie	Intervention	Vergleich
KEYNOTE-061	Pembrolizumab 200 mg i. v. alle 3 Wochen	Paclitaxel 80 mg/m ² KOF i. v. an Tag 1, 8 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassung nicht erlaubt ▪ Dosisunterbrechungen oder dauerhaftes Absetzen der Studienmedikation gemäß Fachinformation [6] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktionen aufgrund von UEs bis zu dauerhaftem Absetzen möglich
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erstlinientherapie mit einer Platin/Fluoropyrimidin-Doublette <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immuntherapie mit einem Anti-PD-1-, Anti-PD-L1- oder Anti-PD-L2-Wirkstoff ▪ systemische Steroidtherapie oder eine andere Form der immunsuppressiven Therapie innerhalb von 7 Tagen vor der 1. Dosis der Studienbehandlung ▪ Einnahme eines gegen Krebs gerichteten monoklonalen Antikörpers innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Chemotherapie, zielgerichtete Therapie mit kleinen Molekülen oder Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ angemessene unterstützende Behandlung, sofern von der Studienärztin bzw. von dem Studienarzt als notwendig erachtet ▪ Strahlentherapie symptomatischer solitärer Läsionen oder des Gehirns nach Rücksprache mit dem Sponsor <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung (während der Screening- und Behandlungsphase)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antineoplastische systemische Chemotherapie oder biologische Therapie ▪ Strahlentherapie (Ausnahme siehe erlaubte Begleitbehandlung) ▪ Pembrolizumab-Arm: systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Behandlung von Symptomen immunologischen Ursprungs 		
<p>KOF: Körperoberfläche; PD-1: Programmed Cell Death 1; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PD-L2: Programmed Cell Death-Ligand 2; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

I 3.1.2.1 Studiendesign

Die Studie KEYNOTE-061 ist eine offene RCT zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) mit Progress während oder nach einer Erstlinientherapie mit einer Platin/Fluoropyrimidin-Doublette eingeschlossen. Zu Studienbeginn war der Einschluss von Patientinnen und Patienten unabhängig von der Programmed-Cell-Death-Ligand(PD-L1)-Expression des Tumors möglich. Mit Protokoll-Amendment 7 wurden ab dem 20.03.2016 nur noch Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren eingeschlossen; insgesamt hatten 99 (33 %) vs. 96 (32 %) Patientinnen und Patienten keine PD-L1-Expression des Tumors. Der Einschluss war auf Patientinnen und Patienten mit Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status(ECOG-PS) ≤ 1 beschränkt.

592 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Pembrolizumab (N = 296) oder Paclitaxel (N = 296) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Europa, Israel, Nordamerika, Australien vs. Asien [einschließlich Japan, Korea, Hongkong, Taiwan, Malaysia, Philippinen, Singapur] vs. Rest der Welt [einschließlich Südamerika]), Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung unter Erstlinientherapie (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate) und PD-L1-Expression des Tumors (positiv vs. negativ).

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgte weitgehend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [6]. Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation war die Behandlung mit Pembrolizumab auf eine maximale Behandlungsdauer von 35 Zyklen (ca. 2 Jahre) begrenzt. Gemäß Fachinformation soll die Behandlung mit Pembrolizumab jedoch bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität fortgesetzt werden [6]. In der Studie KEYNOTE-061 haben zum Datenschnitt 10.06.2021 zu Studienende in der Gesamtpopulation 20 (7 %) Patientinnen und Patienten und in der relevanten Teilpopulation (zur Definition siehe Abschnitt I 3.1.2.2) 6 (55 %) Patientinnen und Patienten die Studienbehandlung mit Pembrolizumab abgeschlossen. Es liegen weder für die Gesamtpopulation noch für die relevante Teilpopulation Angaben dazu vor, für wie viele Patientinnen und Patienten nach Ende der 35 Zyklen entsprechend der Zulassung mit Pembrolizumab eine Weiterbehandlung angezeigt gewesen wäre.

Paclitaxel ist im Anwendungsgebiet nicht zugelassen [7]. In der Studie KEYNOTE-061 wurde Paclitaxel im 28-Tage-Zyklus an den Tagen 1, 8 und 15 in einer Dosierung von 80 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. mit einer darauffolgenden Pause an Tag 22 verabreicht. In der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und GEJ wird zwar eine Dosierung von 80 mg/m² KOF wöchentlich beschrieben [8], in den entsprechenden in der Leitlinie zitierten Publikationen [9,10] wurde allerdings das in der Studie KEYNOTE-061 angewandte Dosierungsschema mit Pause an Tag 22 angewendet.

Die Behandlung erfolgte in der Studie KEYNOTE-061 bis zur bestätigten Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität, Therapieabbruch nach Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Zusätzliches Abbruchkriterium war für Pembrolizumab eine Behandlung mit maximal 35 Zyklen (siehe oben).

In den Studienunterlagen finden sich keine Informationen zu Einschränkungen bezüglich Folgetherapien, außer dass ein Wechsel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf die Behandlung des Interventionsarms nicht erlaubt war. Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu Folgetherapien vor (siehe Abschnitt I 3.1.2.7).

Ko-primäre Endpunkte der Studie KEYNOTE-061 waren das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben, jeweils bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben bei allen

Patientinnen und Patienten unabhängig vom PD-L1-Status des Tumors sowie Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

I 3.1.2.2 Relevante Teilpopulation

Bei allen Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE-061 erfolgte eine Bestimmung der Mikrosatellitenstabilität des Tumors. Insgesamt hatten 15 von 296 (< 1 %) Patientinnen und Patientinnen im Interventionsarm und 12 von 296 (< 1 %) Patientinnen und Patientinnen im Vergleichsarm Tumore mit MSI-H (Magen- oder GEJ-Tumor). Der pU schließt in Modul 4 C seines Dossiers für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab in der vorliegenden Fragestellung Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H ein. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation beinhaltet 11 Patientinnen und Patientinnen im Interventionsarm und 10 Patientinnen und Patientinnen im Vergleichsarm. Gemäß Leitlinien werden Tumoren, deren Zentrum > 2 cm vom GEJ entfernt liegen, als Magenkarzinome klassifiziert, auch dann, wenn der GEJ einbezogen ist [8,11]. Es wird davon ausgegangen, dass die Zuordnung der Tumore des GEJ in der Studie KEYNOTE-061 gemäß Leitlinien erfolgte. Die Beschränkung des pU auf Tumore des Magens mit MSI-H ist daher adäquat und wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

I 3.1.2.3 Datenschnitte

Im Mai 2015 wurde der erste Patient bzw. die erste Patientin in die Studie KEYNOTE-061 eingeschlossen. Zwischen Januar 2016 und Oktober 2019 wurden zu insgesamt 8 Datenschnitten Analysen (Interimsanalysen bzw. die finale Analyse für das Gesamtüberleben) durchgeführt. Zum Studienende erfolgte eine weitere Analyse.

Die finale Analyse für das Gesamtüberleben war geplant, nachdem mindestens 290 Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren verstorben waren oder etwa 15 Monate nach Randomisierung der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten, je nachdem was später eintrat. Die finale Analyse für das Gesamtüberleben erfolgte zum Datenschnitt 26.10.2017. Der Studienbericht basiert auf diesem Datenschnitt [1].

Der pU legt in Modul 4 C Ergebnisse zum Datenschnitt zu Studienende vom 10.06.2021 vor. Für diesen Datenschnitt zu Studienende liegen Ergebnisse in einem verkürzten Studienbericht vor [2]. Das Studienende war geplant nach der letzten Visite oder dem Studienabbruch oder Lost-to-Follow-Up der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten. Zum Zeitpunkt, zu dem die Studie durch den pU beendet wurde, standen noch wenige Patientinnen und Patienten unter Beobachtung. So war bei 14 (7 %) vs. 6 (3 %) der Patientinnen und Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren der Grund für den Studienabbruch „Studienabbruch durch den Sponsor“; in der relevanten Teilpopulation waren es 5 (45 %) vs. 1 (10 %) Patientinnen und Patienten. Es ist unklar, warum genau zu diesem Zeitpunkt das Studienende erfolgte. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung für die Ergebnisse der post hoc analysierten relevanten Teilpopulation in Modul 4 C des Dossiers ist jedoch unwahrscheinlich. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden daher grundsätzlich die Ergebnisse des letzten Datenschnitts vom

10.06.2021 herangezogen. Für die patientenberichteten Endpunkte stehen allerdings ausschließlich Ergebnisse des Datenschnitts vom 26.10.2017 zur Verfügung (zur Verwertbarkeit dieser Ergebnisse siehe Abschnitt I 3.2.1).

I 3.1.2.4 Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
KEYNOTE-061	
Mortalität Gesamtüberleben	▪ bis zum Tod, Rückruf der Einwilligungserklärung oder Studienende (je nachdem, was zuerst eintrat)
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-STO22) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	▪ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienbehandlung ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	▪ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienbehandlung ^a
Nebenwirkungen UEs	▪ 30 Tage nach letzter Dosis der Studienbehandlung oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (je nachdem, was zuerst eintrat) ^b
SUEs	▪ 90 Tage (bzw. 30 Tage, wenn die Patientin oder der Patient eine neue antineoplastische Therapie beginnt) nach letzter Dosis der Studienbehandlung (je nachdem, was zuerst eintrat) ^b
<p>a. Davor erfolgte die Erhebung gemäß Studienprotokoll nach Woche 24 bis zu 1 Jahr oder bis Behandlungsende (je nachdem was zuerst eintrat); es ist unklar, ob sich die Angabe bis zu 1 Jahr auf den Zeitpunkt nach Studienbeginn oder auf den Zeitpunkt nach Woche 24 bezieht.</p> <p>b. In der second course phase wurde die Beobachtung im Interventionsarm wiederaufgenommen. Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten bis zum vorliegenden Datenschnitt vom 10.06.2021 eine Behandlung mit Pembrolizumab als second course phase erhielten, liegen nicht vor.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

In der Studie KEYNOTE-061 wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind systematisch verkürzt, da sie nach Woche 24 lediglich bis zu 1 Jahr oder bis Behandlungsende (je nachdem was zuerst eintrat), zuzüglich 30 Tage, erhoben wurden. Auch die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu

Nebenwirkungen wurden lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 bzw. 90 Tage) erhoben. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es erforderlich, dass auch die Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

I 3.1.2.5 Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N = 11	Paclitaxel N = 10
KEYNOTE-061		
Geschlecht [w / m], %	73 / 27	20 / 80
Alter [Jahre], MW (SD)	68 (6)	61 (10)
Region, n (%)		
Asien	4 (36)	3 (30)
Europa/Israel/Nordamerika/Australien	6 (55)	6 (60)
Rest der Welt	1 (9)	1 (10)
ECOG-PS, n (%)		
0	4 (36)	3 (30)
1	7 (64)	7 (70)
Krankheitsstatus, n (%)		
lokal fortgeschritten	0 (0)	1 (10)
metastasierend	11 (100)	9 (90)
PD-L1-Expression des Tumors, n (%)		
positiv	9 (82)	9 (90)
negativ	2 (18)	1 (10)
HER2-Status, n (%)		
positiv	1 (9)	0 (0)
negativ	10 (91)	10 (100)
vorherige chirurgische Maßnahme wegen des Magenkarzinoms, n (%)		
nein	7 (64)	3 (30)
ja (partielle Gastrektomie)	1 (9)	2 (20)
ja (subtotale Gastrektomie)	2 (18)	1 (10)
ja (gesamte Gastrektomie)	1 (9)	4 (40)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Pembrolizumab N = 11	Paclitaxel N = 10
histologischer Typ, n (%)		
Adenokarzinom	10 (91)	9 (90)
Mischtumor, determinierbarer Typ	0 (0)	1 (10)
anderer	1 (9)	0 (0)
histologischer Subtyp, n (%)		
diffus	4 (36)	1 (10)
intestinale Metaplasie	0 (0)	4 (40)
unbekannt	7 (64)	5 (50)
Anzahl metastasierter Organe, n (%)		
0–2	6 (55)	7 (70)
≥ 3	5 (45)	3 (30)
peritoneale Metastasen, n (%)	3 (27)	2 (20)
Therapieabbruch, n (%) ^a	5 (45)	10 (100)
Studienabbruch, n (%) ^b	11 (100) ^c	10 (100)
<p>a. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Krankheitsprogression (36 % vs. 50 %), klinische Progression (9 % vs. 10 %) und ein komplettes Ansprechen (0 % vs. 20 %)</p> <p>b. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): Tod (45 % vs. 90 %) und Studie beendet durch Sponsor (45 % vs. 10 %)</p> <p>c. Laut Angabe in Modul 4 C des Dossiers ist noch 1 Patientin bzw. 1 Patient in der Studie „laufend“. Diese Angabe ist nicht nachvollziehbar, da die Studie vom pU beendet wurde.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Die Charakteristika der für die Bewertung relevanten Teilpopulation der Studie KEYNOTE-061 sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel im Interventionsarm 68 Jahre alt und im Vergleichsarm 61 Jahre alt. Im Interventionsarm lag der Anteil an Frauen mit 73 % deutlich höher als im Vergleichsarm mit 20 %. Etwas mehr als die Hälfte aller Patientinnen und Patienten kam aus Europa, Israel, Nordamerika oder Australien, ca. 30 % aus Asien. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten einen PD-L1-exprimierenden Tumor (82 % vs. 90 %).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch betrug im Interventionsarm 45 %, im Vergleichsarm 100 %. Alle Patientinnen und Patienten haben die Studie abgebrochen; spätestens aufgrund der Beendigung der Studie durch den Sponsor. Der häufigste Grund für den Studienabbruch war das Versterben der Patientinnen und Patienten (45 % vs. 90 %).

I 3.1.2.6 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie	Pembrolizumab	Paclitaxel
Dauer Studienphase	N = 11	N = 10
Endpunktkategorie		
KEYNOTE-061		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	15,2 (k. A.)	3,1 (k. A.)
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer ^a [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	41,8 (k. A.)	14,0 (k. A.)
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22, EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen		
UEs		
Median [Min; Max]	16,2 (k. A.)	4,1 (k. A.)
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
SUEs		
Median [Min; Max]	18,0 (k. A.)	5,7 (k. A.)
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. keine Angaben zur Berechnung		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskale		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm war mit 15,2 Monaten fast 5-mal so lang wie im Vergleichsarm (3,1 Monate). Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben liegt bei 41,8 Monaten im Interventionsarm und 14,0 Monaten im Vergleichsarm. Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Angaben zur

Beobachtungsdauer vor. Für diese Endpunkte war die Beobachtungsdauer an das Behandlungsende gekoppelt (siehe Tabelle 8). Daher ist davon auszugehen, dass für diese Endpunkte die Beobachtungsdauern gegenüber dem Gesamtüberleben verkürzt sind. Die medianen Beobachtungsdauern für UEs (16,2 vs. 4,1 Monate) und SUEs (18,0 vs. 5,7 Monate) waren wesentlich länger im Interventions- verglichen mit dem Vergleichsarm.

I 3.1.2.7 Folgetherapien

Der pU legt keine Angaben zu Folgetherapien in der bewertungsrelevanten Teilpopulation vor. Auch in den Studienunterlagen zu den Datenschnitten 2017 und 2021 finden sich weder zur Gesamtpopulation noch zur bewertungsrelevanten Teilpopulation Angaben zu Folgetherapien. Lediglich in der Hauptpublikation der Studie KEYNOTE-061 finden sich Angaben zum Datenschnitt 2017 in der Gesamtpopulation der Studie. Demnach erhielten 46 % vs. 58 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm mindestens eine Folgetherapie [5].

Angaben zu Folgetherapien in der relevanten Teilpopulation zum Datenschnitt 2021 sind insbesondere bei im Vergleich zur Studiendauer wesentlich kürzerer Behandlungsdauer, wie im Falle der Studie KEYNOTE-061, zur Interpretation der vorgelegten Ergebnisse von Bedeutung. Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil, die im überwiegenden Zeitraum der Studiendurchführung als Folgetherapie nicht zur Verfügung stand, spielt dabei ab der Drittlinie eine wesentliche Rolle: gemäß aktueller Leitlinie von 2022 sollte Trifluridin/Tipiracil beim fortgeschrittenen Magenkarzinom und bei Durchführbarkeit einer oralen Therapie zur Anwendung kommen [12]. Alternativ kann bei Präferenz für eine intravenöse Therapie Irinotecan oder ein Taxan gegeben werden, wenn nicht bereits in einer früheren Therapielinie verwendet [12]. Trifluridin/Tipiracil wurde darüber hinaus als alleinige Therapieoption ab der Drittlinie als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Tabelle 4, Fragestellung 2 des vorliegenden Berichts) festgelegt. Die Therapiekombination wurde in Europa und den USA 2019 im Anwendungsgebiet Magenkarzinom zugelassen und stand somit zumindest in den ersten Jahren der Studiendurchführung (Rekrutierung der Patientinnen und Patienten in der Studie KEYNOTE-061 zwischen Mai 2015 und Juli 2016) nicht als Therapieoption zur Verfügung.

Wegen der fehlenden Angaben zu Folgetherapien sowie der fehlenden Verfügbarkeit der primär ab der Drittlinie empfohlenen Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil ist insgesamt unklar, ob in der Studie der aktuelle deutsche Versorgungskontext hinreichend abgebildet ist. Dies betrifft alle Endpunkte, die über das Behandlungsende hinaus beobachtet wurden, in der vorliegenden Situation maßgeblich das Gesamtüberleben. Daher ist die Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben herabgesetzt (siehe Abschnitt I 3.2.2).

I 3.1.2.8 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
KEYNOTE-061	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KEYNOTE-061 als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

I 3.1.3 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass sich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-061 aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns, der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – Gastric Cancer 22 (EORTC QLQ-STO22)
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30

- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UEs (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - immunvermittelte SUEs und schwere UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UEs ^{a,b}	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE-061	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d
<p>a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 20“).</p> <p>c. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Fließtext</p> <p>d. keine verwertbaren Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach PT und SOC vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>AEOSI: Adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Fehlende Verwertbarkeit der Analysen zu patientenberichteten Endpunkten

Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-STO22 und die EQ-5D VAS zum Datenschnitt 26.10.2017 Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15 Punkte in Form von Ereigniszeitanalysen vor. Zusätzlich macht der pU deskriptive Angaben über den Studienverlauf getrennt für die beiden Behandlungsarme.

Die vorgelegten Auswertungen zur erstmaligen Verschlechterung sind aufgrund zu vieler Patientinnen und Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, nicht verwertbar. Der pU gibt an, dass die Full-Analysis-Set(FAS)-Population für die Auswertung der patientenberichteten Endpunkte herangezogen wird. Die FAS-Population ist definiert als alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für welche mindestens eine Erhebung der patientenberichteten Endpunkte vorliegt. Diese umfasst in Abhängigkeit vom Endpunkt laut Ergebnistabellen des pU im Dossier 10 oder 9 der 11 Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 8 der 10 Patientinnen und Patienten des Kontrollarms. Da für die Beurteilung der Verschlechterung seit Studienbeginn jedoch neben einem Ausgangswert mindestens 1 weitere Folgerhebung erforderlich ist, reicht nur eine für die Zugehörigkeit zur FAS-Population geforderte Erhebung nicht aus. Daher erfolgen im Rahmen der Ereigniszeitanalysen des pU in beiden Armen Zensierungen zu Tag 1. Eine Zensierung an Tag 1 ist gleichbedeutend damit, dass die entsprechende Patientin oder der entsprechende Patient nicht in die Auswertung eingeht. Damit ist die Anzahl der tatsächlich in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten geringer als die vom pU in den Ergebnistabellen angegebene Anzahl. Aus den Kaplan-Meier-Kurven wird ersichtlich, dass bei allen patientenberichteten Endpunkten Zensierungen an Tag 1 erfolgen. Dies führt dazu, dass bei mehreren Endpunkten nur 14 der insgesamt 21 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in die Auswertung eingehen. Wegen der Reduzierung der ohnehin schon geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation werden die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten in der vorliegenden Situation als nicht verwertbar eingeschätzt. Unabhängig davon zeigen sich für alle Skalen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik ((EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-STO22)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUEs	Schwere UE ^s ^a	Abbruch wegen UEs	Immunvermittelte SUEs ^b	Immunvermittelte schwere UE ^s ^{a, b}	Weitere spezifische UEs
KEYNOTE-061	N	N ^c	– ^d	– ^d	– ^d	H ^e	H ^e	H ^f	H ^e	H ^e	– ^g
<p>a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>b. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 20“).</p> <p>c. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Gesamtüberleben die Aussagesicherheit herabgesetzt (siehe Abschnitt I 3.1.2.7)</p> <p>d. keine verwertbaren Daten; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1</p> <p>e. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>f. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch</p> <p>g. keine verwertbaren Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach PT und SOC vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>AEOSI: Adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt. Die Aussagesicherheit ist für diesen Endpunkt jedoch herabgesetzt. Dies ergibt sich aus den fehlenden Angaben zu Folgetherapien sowie der fehlenden Verfügbarkeit der primär ab der Drittlinie empfohlenen Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil (siehe Abschnitt I 3.1.2.7).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird jeweils als hoch bewertet. Bei allen Endpunkten der Kategorie mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Nachbeobachtung und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ist wegen der fehlenden Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Abbruch hoch.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen mit der EQ-5D VAS, sowie die Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-STO22, erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials, da keine verwertbaren Auswertungen vorliegen (siehe Abschnitt I 3.2.1).

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Pembrolizumab mit Paclitaxel für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung zusammen.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang B, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und schweren UEs sowie Abbruch wegen UEs in I Anhang C dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Paclitaxel		Pembrolizumab vs. Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KEYNOTE-061 (Datenschnitt: 10.06.2021)					
Mortalität					
Gesamtüberleben	11	n. e. [6,1; n. b.] 5 (45,5)	10	8,9 [1,6; 16,7] 9 (90,0)	0,25 [0,08; 0,80]; 0,020
Morbidität					
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^b				
EORTC QLQ-STO22					
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS	keine verwertbaren Daten ^b				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^b				

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab		Paclitaxel		Pembrolizumab vs. Paclitaxel HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	11	0,9 [0,1; 10,7] 11 (100)	10	2,2 [0,1; 6,0] 9 (90,0)	–
SUEs	11	n. e. [3,3; n. b.] 5 (45,5)	10	n. e. [9,4; n. b.] 2 (20,0)	2,59 [0,50; 13,41]; 0,256
schwere UEs ^c	11	n. e. [2,1; n. b.] 5 (45,5)	10	n. e. [1,0; n. b.] 3 (30,0)	1,60 [0,38; 6,68]; 0,523
Abbruch wegen UEs	11	n. e. 0 (0)	10	n. e. [12,3; n. b.] 1 (10,0)	–; 0,289
immunvermittelte UEs ^d (ergänzend dargestellt)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
immunvermittelte SUEs ^d	11	n. e. [14,7; n. b.] 1 (9,1)	10	n. e. 0 (0)	–; 0,371
immunvermittelte schwere UEs ^{c, d}	11	n. e. [14,7; n. b.] 1 (9,1)	10	n. e. 0 (0)	–; 0,414
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten ^e				
<p>a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell (unstratifiziert, unadjustiert); im Falle von 0 Ereignissen in einem Behandlungsarm Score-Test</p> <p>b. Auswertungen liegen nur zum Datenschnitt 26.10.2017 vor; zur Begründung der fehlenden Verwertbarkeit siehe Abschnitt I 3.2.1</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>d. Herangezogen wird jeweils die Operationalisierung der pU-spezifischen MedDRA PT-Sammlung aus dem Endpunkt unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse („AEOSI, Version 20“).</p> <p>e. keine verwertbaren Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach PT und SOC vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>AEOSI: Adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22)

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-STO22, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt I 3.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D VAS, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt I 3.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Auswertungen vor (siehe Abschnitt I 3.2.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs, immunvermittelte schwere UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs, immunvermittelte SUEs und immunvermittelte schwere UEs zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Weitere spezifische UEs

Zur Auswahl weiterer spezifischer UEs liegen keine verwertbaren Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) nach bevorzugten Begriffen (PTs) und Systemorganklassen (SOCs) vor.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU gibt an, für die relevante Teilpopulation der Studie KEYNOTE-061 aufgrund des geringen Stichprobenumfangs keine Subgruppenanalysen hinsichtlich möglicher Effektmodifikatoren zu untersuchen. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Gesamte Beobachtungsdauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 8,9 0,25 [0,08; 0,80] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Verkürzte Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und QLQ-STO22)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Pembrolizumab vs. Paclitaxel Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	n. e. vs. n. e. 2,59 [0,50; 13,41] p = 0,256	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	n. e. vs. n. e. 1,60 [0,38; 6,68] p = 0,523	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. – p = 0,289	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte SUEs	n. e. vs. n. e. – p = 0,371	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
immunvermittelte schwere UEs	n. e. vs. n. e. – p = 0,414	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
weitere spezifische UEs	keine verwertbaren Daten ^d	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 d. keine verwertbaren Auswertungen (Ereigniszeitanalysen) zu UEs nach PT und SOC vorhanden, Auswahl spezifischer UEs ist daher nicht möglich</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Gastric Cancer 22; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Pembrolizumab im Vergleich zu Paclitaxel

Positive Effekte	Negative Effekte
Gesamte Beobachtungsdauer	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
Verkürzte Beobachtungsdauer	
–	–
Verwertbare Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Auswahl weiterer spezifischer UEs fehlen.	

In der Gesamtschau zeigt sich ausschließlich ein positiver Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergeben sich weder positive noch negative Effekte. Verwertbare Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nicht vor.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation liegt eine damit einhergehende geringe Präzision bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor. Diese führt dazu, dass in der Nutzen-Schaden-Abwägung insgesamt eine Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die Paclitaxel gemäß Therapie nach ärztlicher Maßgabe eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pembrolizumab (Stand zum 01.06.2022)
- bibliografische Recherche zu Pembrolizumab (letzte Suche am 09.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.05.2022)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 02.05.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 09.05.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 17.05.2022)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pembrolizumab (letzte Suche am 18.08.2022), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde für die vorliegende Fragestellung keine RCT für einen direkten oder einen adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkompator gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine RCT für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und legt einen Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien vor.

Der pU gibt an, den MSI-H / dMMR-Status bei der Selektion von Studien nicht zu berücksichtigen, falls er keine geeignete Studie unter Berücksichtigung des MSI-H / dMMR-Status identifiziert. Den MSI-H / dMMR-Status bei der Studienselektion nicht zu berücksichtigen ist nicht sachgerecht, da gemäß Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H oder

dMMR bewertet wird. Patientinnen und Patienten, deren Tumore weder MSI-H noch dMMR aufweisen, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst.

Der pU gibt darüber hinaus an, dass er, sollten bei der Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mehrere Studien unterschiedlichen Evidenzgrades als relevant identifiziert werden, nur die Studien des höchsten vorliegenden Evidenzgrades berücksichtigt. Bei einem Vergleich einzelner Arme verschiedener Studien ist dieses Vorgehen nicht sachgerecht. So sind bei Vergleichen einzelner Arme beispielsweise 1-armige Studien potenziell genauso relevant wie einzelne Arme aus RCTs. Es ist unklar, ob durch das Vorgehen des pU potenziell relevante Studien ausgeschlossen wurden.

Auf der Interventionsseite identifiziert der pU die 1-armige Studie KEYNOTE-158 [14-18] und die 1-armige Studie KEYNOTE-059 [19-22]. Der pU verwendet für den Vergleich einzelner Arme allerdings nur die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-158. Für die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-059 gibt der pU an, diese aufgrund des geringen Stichprobenumfangs der Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H nicht heranzuziehen.

Da der pU auf der Vergleichsseite keine Studien unter Berücksichtigung des MSI-H / dMMR-Status identifiziert, sucht er auf der Vergleichsseite nach Studien ohne Berücksichtigung des MSI-H / dMMR-Status. Dadurch identifiziert er die RCT TAGS [23-27], aus der er den Trifluridin/Tipiracil-Arm für den Vergleich einzelner Arme heranzieht.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten nicht geeignet sind, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Fragestellung zu treffen. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Daten

Studie zu Pembrolizumab: KEYNOTE-158

Die Studie KEYNOTE-158 ist eine noch laufende, 1-armige entitätenübergreifende Studie zu Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen (metastasierten und/ oder nicht resezierbaren) soliden Tumoren. Die Patientinnen und Patienten müssen bei Studieneinschluss ein Fortschreiten der Erkrankung unter einer vorherigen Therapie oder eine Intoleranz auf mindestens eine vorherige Therapie aufweisen. Es gibt keine Einschränkung bezüglich der Anzahl der vorherigen Therapien. Pembrolizumab wird entsprechend der Fachinformation dosiert [6].

Der Einschluss der Patientinnen und Patienten erfolgte in unterschiedlichen Kohorten für verschiedene Tumorentitäten (Kohorten A bis Kohorte J, darunter keine Kohorte mit Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom). Darüber hinaus erfolgte der Einschluss von Patientinnen und Patienten mit Tumoren mit MSI-H bzw. dMMR entitätenübergreifend in der

Kohorte K (nur MSI-H) und der Kohorte L (MSI-H oder dMMR; Durchführung in China); darunter jeweils Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom.

Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme in der vorliegenden Fragestellung auf der Interventionsseite eine Teilpopulation der Kohorte K heran. Diese umfasst 23 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H und mindestens 2 vorherigen Therapien. Der pU macht keine Angaben zu für die vorliegende Fragestellung potenziell relevanten Patientinnen und Patienten aus der Kohorte L. Gemäß European Public Assessment Report waren bis zum 16.03.2022 8 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom und MSI-H / dMMR in der Kohorte L eingeschlossen [28].

Der pU zieht für die Studie KEYNOTE-158 für alle Endpunkte mit Ausnahme der patientenberichteten Endpunkte den Datenschnitt vom 15.10.2021 (Interimsanalyse XIII) heran. Für die patientenberichteten Endpunkte liegen nur Daten zum Datenschnitt vom 05.10.2020 (Interimsanalyse XI) vor. Die Ergebnisse beider Datenschnitte bilden auch die Grundlage für die Zulassung [28]. Gemäß pU wurde ein weiterer Datenschnitt für eine finale Analyse am 12.01.2022 vorgenommen, ein Studienbericht liegt hierzu jedoch noch nicht vor.

Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates. Zudem werden Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Neben Ergebnissen des Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien legt der pU zusätzlich nicht vergleichende Ergebnisse der Studie KEYNOTE-158 vor.

Studie zu Trifluridin/Tipiracil: TAGS

Die Studie TAGS ist eine abgeschlossene, doppelblinde RCT, in der Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) mit Placebo + BSC verglichen wurde. Die Studie ist in der Nutzenbewertung A19-85 zu Trifluridin/Tipiracil bei vorbehandeltem metastasiertem Magenkarzinom ausführlich beschrieben [27]. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des GEJ. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens 2 vorangegangene Therapieregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Insgesamt wurden 507 Patientinnen und Patienten zufällig im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 337) oder Placebo + BSC (N = 170) zugeteilt. Angaben zum MSI-H- oder dMMR-Status der Studienpopulation liegen nicht vor.

Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie TAGS gemäß Fachinformation eingesetzt [29].

Der pU zieht für den Vergleich einzelner Arme primär die Ergebnisse der Gesamtpopulation des Trifluridin/Tipiracil-Arms (Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des GEJ, N = 337; Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben: 30.04.2018, Datenschnitt für Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen: 31.03.2018) heran, da gemäß pU nur für

die Gesamtpopulation vollumfängliche Daten zu allen relevanten Endpunktkategorien vorliegen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zieht der pU ergänzend Ergebnisse der Teilpopulation unter Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom des GEJ (N = 239) heran (Datenschnitt 31.03.2018 aus Publikation Mansoor et al. [23]).

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Des Weiteren wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Vergleich einzelner Arme der Studien KEYNOTE-158 und TAGS für Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab nicht geeignet

Der pU legt Ergebnisse zum Vergleich einzelner Arme aus einer Ereigniszeitanalyse zwischen Pembrolizumab (Studie KEYNOTE-158) und Trifluridin/Tipiracil (RCT TAGS) vor. Für den Trifluridin/Tipiracil-Arm der RCT TAGS zieht er für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs die Gesamtpopulation heran. Zusätzlich legt der pU eine Auswertung zum Endpunkt Gesamtüberleben mit der Teilpopulation mit Adenokarzinom des Magens der RCT TAGS vor.

Population der Fragestellung auf der Vergleichsseite nicht abgebildet

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR. Patientinnen und Patienten, deren Tumore weder MSI-H noch dMMR aufweisen, sind dagegen nicht von der Fragestellung umfasst. In der Studie TAGS liegen keine Angaben zum zulassungsbegründenden und potenziell prognostischen Kriterium dMMR- oder MSI-H-Status der Tumore vor. Bei einem Anteil der Tumore mit MSI-H / dMMR von ca. 3,8 bis 4,8 % beim metastasierten Magenkarzinom (siehe Abschnitt II.1.3.1) ist anzunehmen, dass ein ähnlich geringer Anteil der Patientinnen und Patienten in der Studie TAGS das entsprechende Merkmal aufweist. Somit ist die Population der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung auf der Vergleichsseite nicht abgebildet.

Unabhängig davon ist die Betrachtung der Patientinnen und Patienten mit Tumoren des Magens und GEJ, die der pU zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht, in der zu bewertenden Indikation (nur Magenkarzinom) nicht sachgerecht, zumal der pU in Fragestellung 1 der vorliegenden Bewertung ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom betrachtet (siehe Abschnitt I 3.1.2.2).

Weitere Einschränkungen

Der pU gibt an, die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-059 aufgrund des geringen Stichprobenumfangs der von ihm herangezogenen Teilpopulation nicht für den Vergleich einzelner Arme heranzuziehen. Die Studie KEYNOTE-059 ist eine 1-armige Studie zu Pembrolizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidivierendem oder metastasierendem Magenkarzinom, das durch lokale Therapien nicht heilbar ist. Gemäß pU

umfasst die für die vorliegende Fragestellung relevante Teilpopulation 5 Patientinnen und Patienten. Das Vorgehen des pU, diese Teilpopulation der Studie KEYNOTE-059 nicht für den Vergleich einzelner Arme heranzuziehen, ist nicht sachgerecht. Da der pU auf der Interventionsseite ohnehin nur 23 Patientinnen und Patienten der Studie KEYNOTE-158 heranzieht, sind 5 weitere Patientinnen und Patienten aus der Studie KEYNOTE-059 durchaus von Relevanz. Insgesamt fehlen damit Ergebnisse von 18 % (5/28) der Patientinnen und Patienten unter Berücksichtigung beider Studien.

Unabhängig von den beiden oben beschriebenen Kritikpunkten handelt es sich bei den vom pU vorgelegten Vergleichen einzelner Arme um Vergleiche ohne Brückenkomparator. Diese Vergleiche sind aufgrund der fehlenden Randomisierung mit einer inhärenten Unsicherheit behaftet und stellen keine adäquate Methode eines indirekten Vergleichs dar [13]. Darüber hinaus liegen keine Effekte vor, für die in der vorliegenden Situation eines Vergleichs einzelner Arme sicher ausgeschlossen werden kann, dass sie nicht allein durch eine systematische Verzerrung durch Störgrößen zustande kommen.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis eines Vergleichs einzelner Arme verschiedener Studien einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Pembrolizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie ^c	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^d	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ^{e, f}
2	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien ^c	Trifluridin/Tipiracil	Zusatznutzen nicht belegt

- a. Dargestellt ist jeweils die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
- b. Gemäß G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie vor dem Hintergrund festgelegt, dass 95 % der Magenkarzinome Adenokarzinome darstellen. Daher wurde keine separate zweckmäßige Vergleichstherapie für andere Histologien bestimmt.
- c. Es wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.
- d. In Leitlinien wird für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Hierfür kommen laut Zulassungsstatus der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln. Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet: Irinotecan, Docetaxel, Paclitaxel, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Der Zusatznutzen kann gegenüber einer der genannten Therapieoptionen im Rahmen einer Single-Komparator-Studie erfolgen.
- e. In die Studie KEYNOTE-061 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.
- f. Es liegen nur Daten für Patientinnen und Patienten vor, für die nach ärztlicher Maßgabe Paclitaxel eine geeignete Therapieoption darstellt. Für Patientinnen und Patienten, für die nach ärztlicher Maßgabe eine andere Behandlungsoption geeignet ist, liegen keine Daten vor.

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine; study KEYNOTE-061; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.
2. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine; study KEYNOTE-061; clinical study report - synopsis [unveröffentlicht]. 2021.
3. Merck Sharp & Dohme. A Phase III, Randomized, Open-label Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) versus Paclitaxel in Subjects with Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma who Progressed after First-Line Therapy with Platinum and Fluoropyrimidine [online]. [Zugriff: 29.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005241-45.
4. Merck Sharp & Dohme. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Paclitaxel for Participants With Advanced Gastric/Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma That Progressed After Therapy With Platinum and Fluoropyrimidine (MK-3475-061/KEYNOTE-061) [online]. 2021 [Zugriff: 02.06.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370498>.
5. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2018; 392(10142): 123-133. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1).
6. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Fresenius Kabi. Fachinformation Paclitaxel Kabi 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 16.09.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. S3-Leitlinie Magenkarzinom; Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion 2.0 [online]. 2019 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_2/LL_Magenkarzinom_Langversion_2.0.pdf.

9. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(11): 1224-1235. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6).
10. Hironaka S, Ueda S, Yasui H et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(35): 4438-4444. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5805>.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Gastric Cancer - Version 2.2022 [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Magenkarzinom; Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. 2022 [Zugriff: 09.09.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@pdf-latest?filename=magenkarzinom.pdf>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
14. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020; 38(1): 1-10. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.02105>.
15. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 2022; 33(9): 929-938. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.519>.
16. Merck Sharp & Dohme. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors (KEYNOTE 158) [online]. [Zugriff: 29.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002067-41.
17. Merck Sharp & Dohme. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Solid Tumors (MK-3475-158/KEYNOTE-158) [online]. 2022 [Zugriff: 29.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628067>.
18. Merck Sharp & Dohme. A Clinical Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Evaluating Predictive Biomarkers in Subjects with Advanced Solid Tumors; study KEYNOTE-158; clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.

19. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4(5): e180013. <https://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013>.
20. Merck Sharp & Dohme. A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (KEYNOTE-059) [online]. [Zugriff: 29.08.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003574-16.
21. Merck Sharp & Dohme. A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma (MK-3475-059/KEYNOTE-059) [online]. 2022 [Zugriff: 29.08.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02335411>.
22. Merck Sharp & Dohme. A Phase II Clinical Trial of Pembrolizumab as Monotherapy and in Combination with Cisplatin+5-Fluorouracil in Subjects with Recurrent or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma; study KEYNOTE-059; clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
23. Mansoor W, Arkenau HT, Alsina M et al. Trifluridine/tipiracil in patients with metastatic gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis from the phase 3 TAGS study. *Gastric Cancer* 2021; 24(4): 970-977. <https://dx.doi.org/10.1007/s10120-021-01156-x>.
24. Taiho Oncology. Study of TAS-102 or Placebo Plus BSC in Patients With Metastatic Gastric Cancer [online]. 2021 [Zugriff: 09.05.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500043>.
25. Taiho Oncology. Randomized, double-blinded, phase 3 study evaluating TAS-102 plus Best Supportive Care (BSC) versus Placebo plus BSC in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments [online]. [Zugriff: 09.05.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002683-16.
26. Servier Deutschland. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 17.02.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/504/>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 16.09.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-85_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
28. European Medicines Agency. Keytruda; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 13.09.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0109-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

29. Servier Deutschland. Lonsurf [online]. 2020 [Zugriff: 13.09.2022]. URL:
<https://www.fachinfo.de>.

I Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch] (gastric cancer OR gastric adenocarcinoma) AND (pembrolizumab OR SCH-900475 OR MK-3475)
(MSI OR MSI-H OR dMMR OR mismatch AND repair OR microsatellite AND instability OR lynch syndrome) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR SCH-900475)

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(gastro* OR gastric*) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR (lynch syndrom*) OR (predictive biomarker*)) AND (pembrolizumab* OR MK-3475 OR MK3475 OR (MK 3475) OR SCH-900475 OR SCH900475 OR (SCH 900475))

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(gastric* or gastro*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)
(MSI* OR dMMR OR (mismatch AND repair) OR (microsatellite AND instability) OR lynch syndrome OR predictive biomarker*) AND (pembrolizumab OR MK-3475 OR MK3475 OR MK 3475 OR SCH-900475 OR SCH900475 OR SCH 900475)

I Anhang B Kaplan-Meier-Kurven (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie)

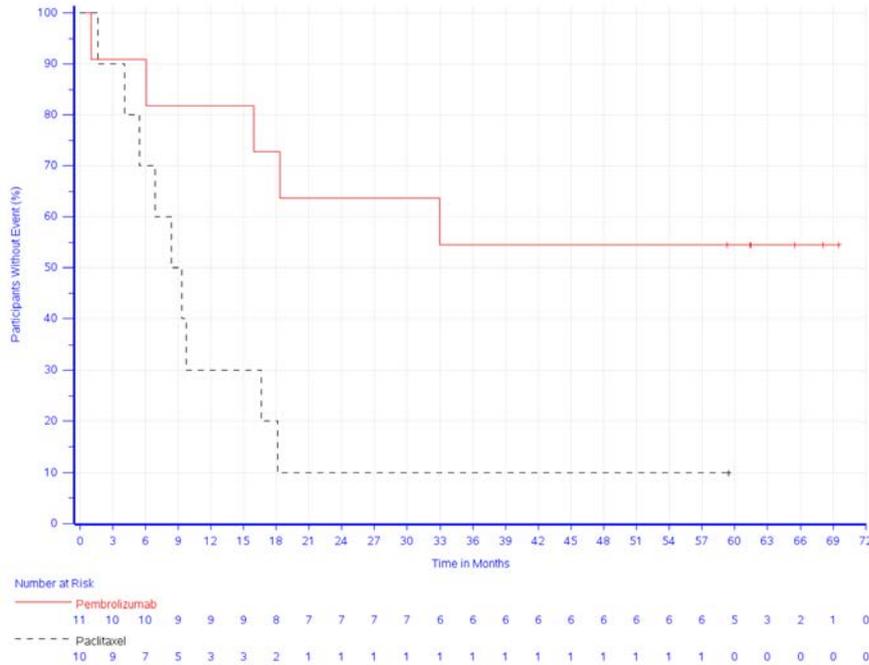


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H

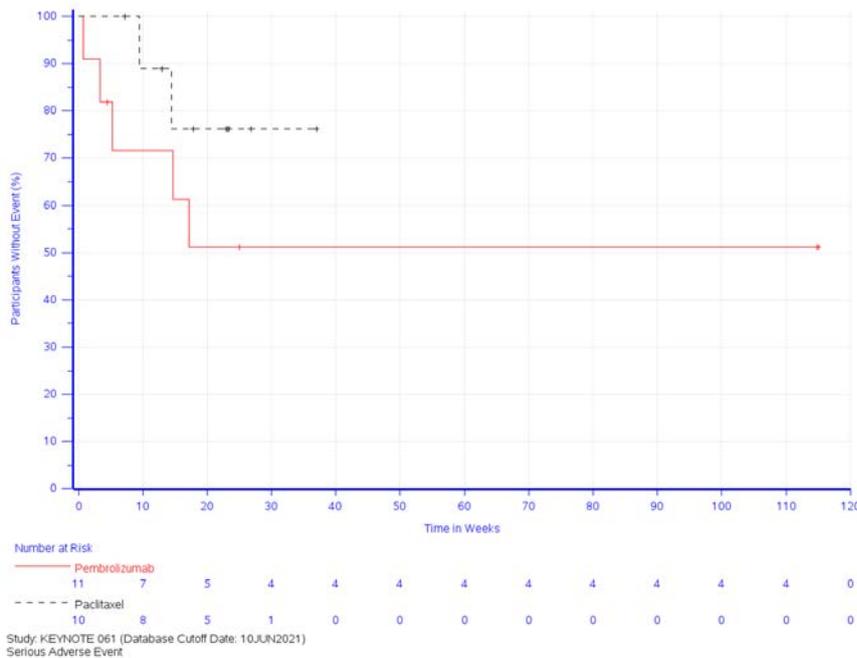


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt SUEs aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H

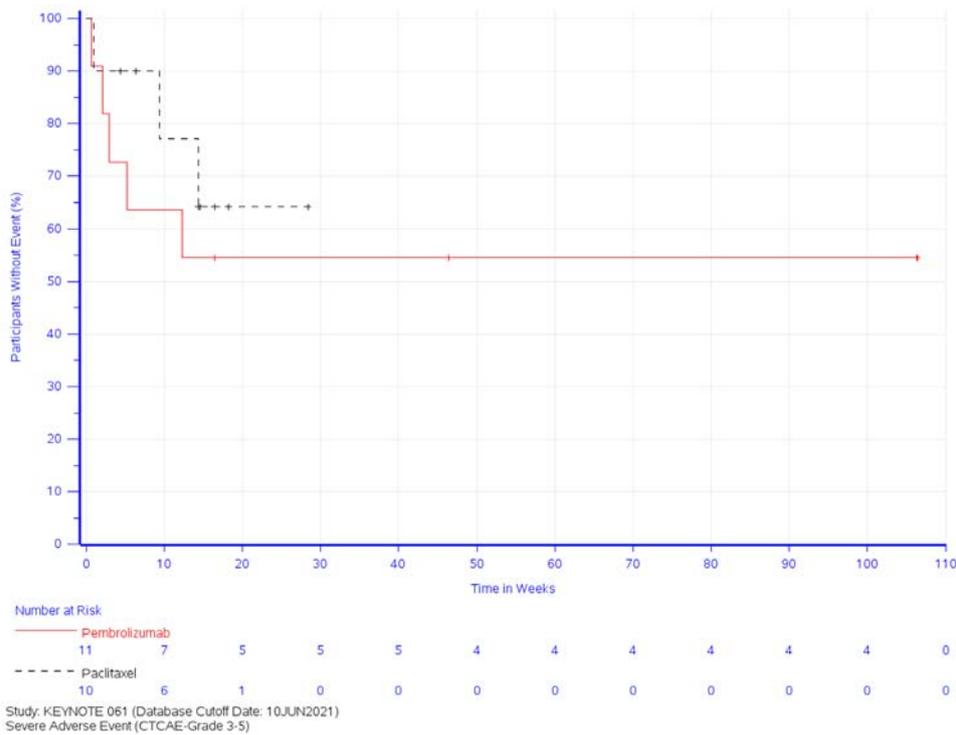


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H

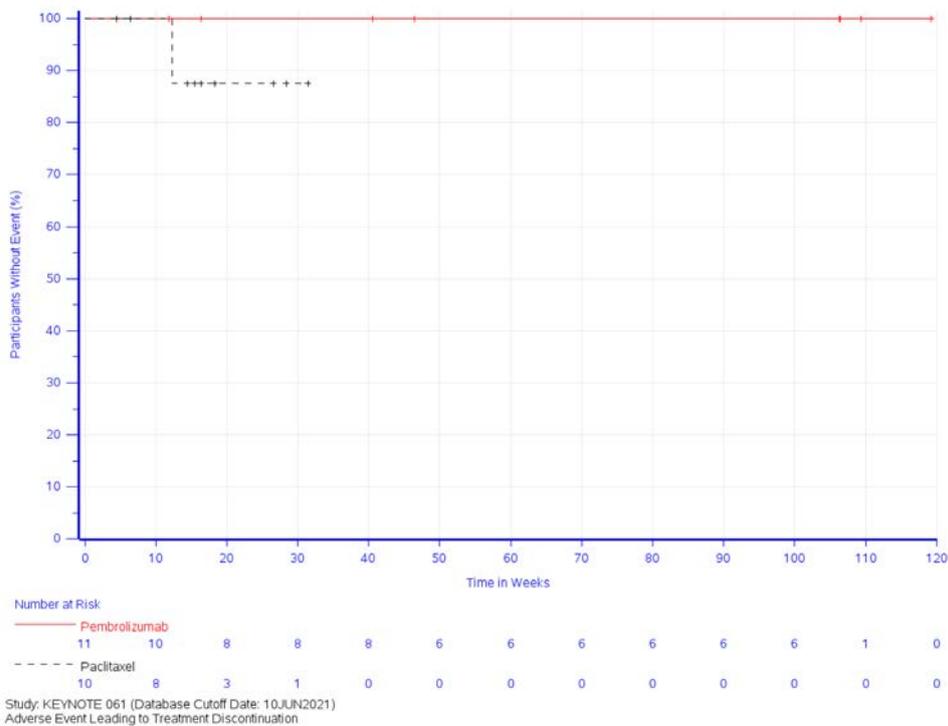


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Abbruch wegen UEs aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H

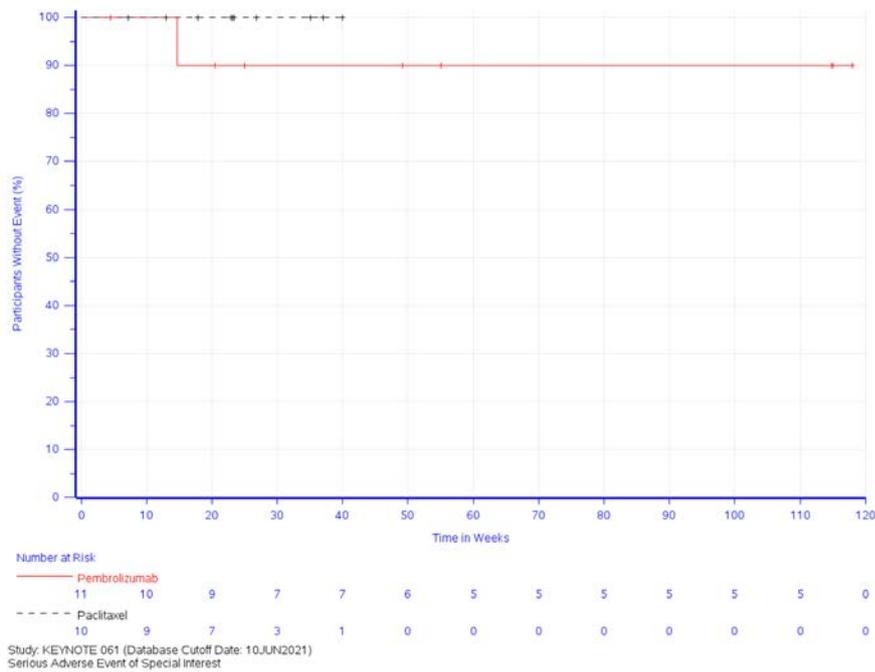


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte SUEs aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H

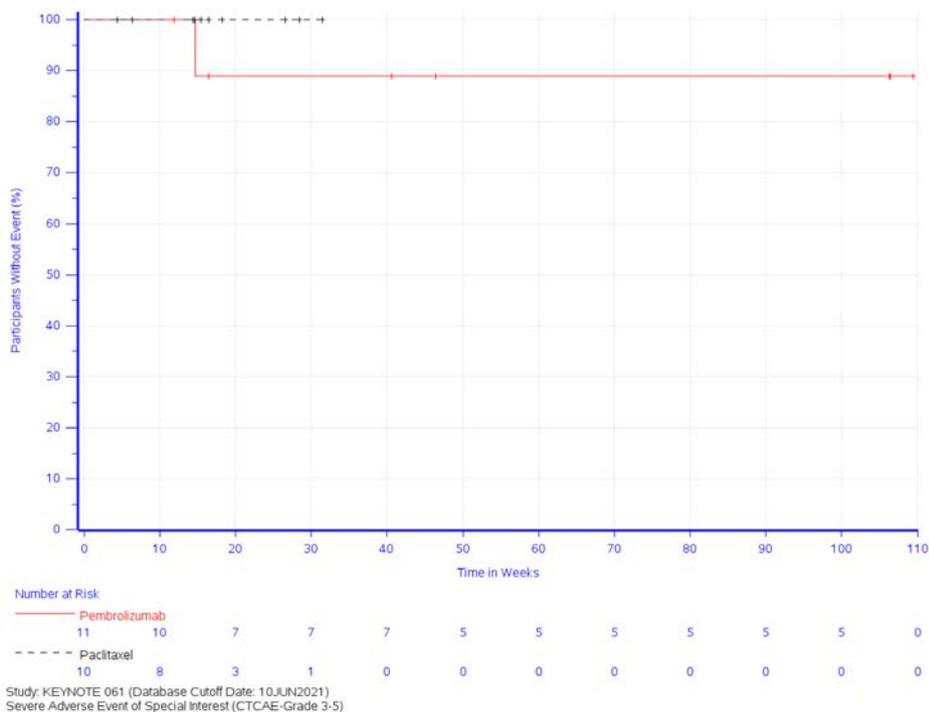


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt immunvermittelte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie KEYNOTE-061, Teilpopulation mit Magenkarzinom und MSI-H

I Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen (Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie)

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffen (PTs) gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 11	Paclitaxel N = 10
SOC^b		
PT^b		
KEYNOTE-061 (Datenschnitt: 10.06.2021)		
Gesamtrate UEs	11 (100)	9 (90,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	5 (45,5)	4 (40,0)
Anaemie	4 (36,4)	3 (30,0)
Neutropenie	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (18,2)	0 (0)
Endokrine Erkrankungen	3 (27,3)	0 (0)
Hypothyreose	3 (27,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (90,9)	6 (60,0)
Abdominale Adhaesionen	0 (0)	1 (10,0)
Abdominalschmerz	0 (0)	1 (10,0)
Diarrhoe	4 (36,4)	3 (30,0)
Epigastrische Beschwerden	2 (18,2)	0 (0)
Darmobstruktion	0 (0)	1 (10,0)
Mechanischer Ileus	0 (0)	1 (10,0)
Uebelkeit	1 (9,1)	1 (10,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (9,1)	1 (10,0)
Erbrechen	1 (9,1)	1 (10,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (63,6)	3 (30,0)
Asthenie	2 (18,2)	0 (0)
Schuettelfrost	2 (18,2)	2 (20,0)
Erschöpfung	5 (45,5)	2 (20,0)
Fieber	1 (9,1)	3 (30,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (36,4)	3 (30,0)
Gastroenteritis	2 (18,2)	0 (0)
Infektion	0 (0)	1 (10,0)
Pneumonie	0 (0)	1 (10,0)
Harnwegsinfektion	1 (9,1)	1 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (18,2)	0 (0)
Untersuchungen	2 (18,2)	2 (20,0)
Alaninaminotransferase erhöht	1 (9,1)	1 (10,0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0)	1 (10,0)
C-reaktives Protein erhöht	0 (0)	1 (10,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	2 (18,2)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (45,5)	1 (10,0)
Appetit vermindert	2 (18,2)	0 (0)

Tabelle 18: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 11	Paclitaxel N = 10
Hypokaliaemie	1 (9,1)	1 (10,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (45,5)	1 (10,0)
Arthralgie	2 (18,2)	0 (0)
Rueckenschmerzen	3 (27,3)	0 (0)
Nackenschmerzen	1 (9,1)	1 (10,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	2 (18,2)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (36,4)	1 (10,0)
Schwindelgefuehl	2 (18,2)	0 (0)
Kopfschmerzen	1 (9,1)	1 (10,0)
Periphere Neuropathie	3 (27,3)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (18,2)	2 (20,0)
Haematurie	0 (0)	1 (10,0)
Hydronephrose	0 (0)	1 (10,0)
Proteinurie	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (9,1)	2 (20,0)
Husten	0 (0)	2 (20,0)
Dysphonie	0 (0)	1 (10,0)
Schmerzen im Oropharynx	0 (0)	1 (10,0)
Aspirationspneumonie	0 (0)	2 (20,0)
Husten mit Auswurf	1 (9,1)	1 (10,0)
Rhinorrhoe	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (45,5)	1 (10,0)
Trockene Haut	0 (0)	1 (10,0)
Juckreiz	2 (18,2)	0 (0)
Ausschlag	3 (27,3)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (9,1)	1 (10,0)
Tiefe Venenthrombose	0 (0)	1 (10,0)
Hypotonie	0 (0)	1 (10,0)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.
b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 19: SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 11	Paclitaxel N = 10
KEYNOTE-061 (Datenschnitt: 10.06.2021)		
Gesamtrate SUEs	5 (45,5)	2 (20,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (9,1)	0 (0)
Hypophysitis	1 (9,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (9,1)	2 (20,0)
Abdominale Adhaesionen	0 (0)	1 (10,0)
Darmobstruktion	0 (0)	1 (10,0)
Mechanischer Ileus	0 (0)	1 (10,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (9,1)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (9,1)	0 (0)
Gelbsucht cholestatisch	1 (9,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (18,2)	1 (10,0)
Bakterielle Sepsis	1 (9,1)	0 (0)
Gastroenteritis	1 (9,1)	0 (0)
Infektion	0 (0,0)	1 (10,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (9,1)	0 (0)
Humerusfraktur	1 (9,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (10,0)
Haematurie	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (10,0)
Aspirationspneumonie	0 (0)	1 (10,0)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	1 (10,0)
Tiefe Venenthrombose	0 (0)	1 (10,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 20: Schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 11	Paclitaxel N = 10
KEYNOTE-061 (Datenschnitt: 10.06.2021)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	5 (45,5)	3 (30,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (27,3)	2 (20,0)
Anaemie	3 (27,3)	2 (20,0)
Endokrine Erkrankungen	1 (9,1)	0 (0)
Hypophysitis	1 (9,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (9,1)	2 (20,0)
Abdominale Adhaesionen	0 (0)	1 (10,0)
Darmobstruktion	0 (0)	1 (10,0)
Mechanischer Ileus	0 (0)	1 (10,0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (9,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (18,2)	0 (0)
Asthenie	1 (9,1)	0 (0)
Erschöpfung	1 (9,1)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (9,1)	0 (0)
Gelbsucht cholestatisch	1 (9,1)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (18,2)	1 (10,0)
Bakterielle Sepsis	1 (9,1)	0 (0)
Gastroenteritis	1 (9,1)	0 (0)
Infektion	0 (0)	1 (10,0)
Untersuchungen	1 (9,1)	1 (10,0)
C-reaktives Protein erhöht	0 (0)	1 (10,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (9,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (18,2)	0 (0)
Appetit vermindert	1 (9,1)	0 (0)
Hyperglykaemie	1 (9,1)	0 (0)
Hypokaliaemie	1 (9,1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (9,1)	0 (0)
Getriebter Bewusstseinszustand	1 (9,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0)	1 (10,0)
Haematurie	0 (0)	1 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	1 (10,0)
Aspirationspneumonie	0 (0)	1 (10,0)

Tabelle 20: Schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 11	Paclitaxel N = 10
SOC ^b PT ^b		
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 21: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Pembrolizumab vs. Paclitaxel

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Pembrolizumab N = 11	Paclitaxel N = 10
SOC ^a PT ^a		
KEYNOTE-061 (Datenschnitt: 10.06.2021)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	1 (10,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0 (0)	1 (10,0)
Pneumonie	0 (0)	1 (10,0)
a. MedDRA-Version 24.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse ergeben sich aus der aktuellen Fachinformation.

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® bei Erwachsenen beträgt entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

Die Behandlung mit KEYTRUDA® muss von einem in der Durchführung von onkologischen Therapien erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden. Jeder Arzt, der KEYTRUDA® verordnet, muss mit der Fachinformation und den Vorgaben zur Behandlung vertraut sein. Der verordnende Arzt muss die Risiken einer Therapie mit KEYTRUDA® mit dem Patienten besprechen. Der Patientenpass wird dem Patienten bei jeder Verordnung zur Verfügung gestellt.

Patienten sollten für eine Behandlung mit KEYTRUDA® aufgrund des, mittels eines validierten Tests bestätigten, MSI H-/dMMR-Tumorstatus selektiert werden

Die Patienten sollten mit KEYTRUDA® bis zum Fortschreiten der Krebserkrankung oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden.

Ein direkter Vergleich zwischen der Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib und einer Pembrolizumab-Monotherapie steht nicht zur Verfügung. Ärzte sollten das Nutzen-Risiko-Verhältnis der verfügbaren Behandlungsoptionen (Pembrolizumab-Monotherapie oder Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib) vor Beginn einer Behandlung von Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem MSI-H oder dMMR Endometriumkarzinom abwägen.

Atypisches Ansprechen (im Sinne eines anfänglichen vorübergehenden Tumorwachstums oder kleiner neuer Läsionen innerhalb der ersten wenigen Monate mit anschließender Tumorregression) wurde beobachtet. Es wird empfohlen, klinisch stabile Patienten mit initialem Befund eines Fortschreitens der Krebserkrankung bis zur Bestätigung des Fortschreitens der Krebserkrankung weiter zu behandeln.

Die Patienten müssen auf Anzeichen oder Symptome von immunvermittelten Nebenwirkungen (irARs) beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Behandlungsempfehlungen bei irARs aufgeführt, ebenso sind Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender irARs beschrieben. Die Anwendung von KEYTRUDA® wurde bei einigen besonderen Patientengruppen (z. B. bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und

bei Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion) nicht untersucht bzw. es liegen nur begrenzte Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor, so dass es für diese Patientengruppen einer besonderen klinischen Überwachung bedarf.

Insgesamt wurden hinsichtlich Sicherheit keine Unterschiede bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jüngeren Patienten unter Pembrolizumab-Monotherapie beobachtet.

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte aufgrund möglicher Beeinträchtigungen der pharmakodynamischen Aktivität und der Wirksamkeit von Pembrolizumab vermieden werden.

Systemische Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Therapie mit Pembrolizumab zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen angewendet werden. Kortikosteroide können ebenfalls als Prämedikation zur antiemetischen Prophylaxe und/oder Linderung von chemotherapiebedingten Nebenwirkungen gegeben werden, wenn Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie angewendet wird.

Vor der Produkteinführung von KEYTRUDA® in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format des Schulungs- und Informationsprogramms einschließlich der Kommunikationsmedien und der Verbreitungsmodalitäten, sowie alle weiteren Aspekte bzgl. des Programms mit der jeweiligen zuständigen nationalen Behörde (für Deutschland: Paul-Ehrlich-Institut [PEI]) abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem KEYTRUDA® vermarktet wird, sowohl alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal, die KEYTRUDA® voraussichtlich verordnen/anwenden werden, als auch alle Patienten, die mit KEYTRUDA® behandelt werden sowie deren Betreuungspersonen, Zugang zu Schulungs- und Informationsmaterial für den Patienten erhalten, bzw. ihnen dieses zur Verfügung gestellt wird.

Das Schulungs- und Informationsprogramm dient zur Erhöhung der Aufmerksamkeit der Patienten und/oder deren Betreuungspersonen im Hinblick auf Anzeichen und Symptome, um ein frühes Erkennen/Feststellen von möglichen irARs zu ermöglichen.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ..	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU.....	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung.....	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer.....	II.16
II 2.2 Verbrauch	II.16
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten	II.17
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung.....	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile.....	II.20
II 3 Literatur	II.21

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	II.7
---	------

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEJ	Gastroesophageal Junction (gastroösophagealer Übergang)
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
KOF	Körperoberfläche
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
NEC	neuroendokrines Karzinom
NET	neuroendokriner Tumor
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
UICC	Union for International Cancer Control
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Karzinome des Magens nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pembrolizumab. Demnach ist Pembrolizumab als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Magenkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie angezeigt [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Patientengruppen:

- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie (Fragestellung 1)
- Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien (Fragestellung 2)

In der vorliegenden Bewertung wird auf Basis von Angaben des G-BA davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten mit nicht resektablem Karzinom eine kurative Behandlung mit definitiver Strahlenchemotherapie nicht in Betracht kommt.

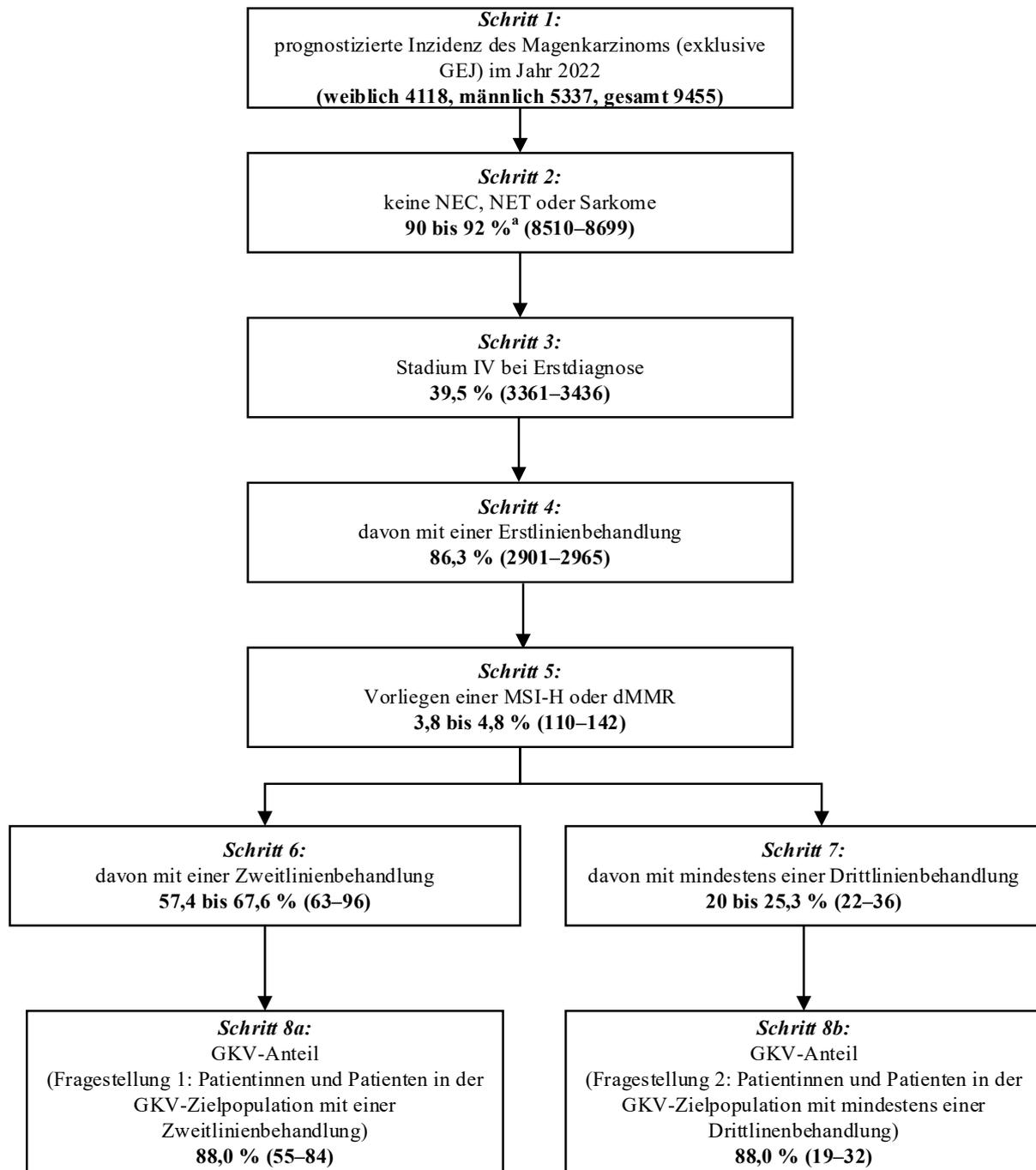
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Dem pU zufolge stellen Patientinnen und Patienten mit MSI-H- bzw. dMMR-Tumoren aufgrund der Abgrenzung der zugrundeliegenden Tumormerkmale eine Gruppe dar, für die ein hoher ungedeckter Bedarf an Arzneimitteln besteht, die spezifisch auf die Biologie der Tumorerkrankung ausgerichtet sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU

dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GEJ: gastroösophagealer Übergang GKV: gesetzliche

Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; NEC: neuroendokrines Karzinom;

NET: neuroendokriner Tumor; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1: prognostizierte Inzidenz des Magenkarzinoms (exklusive GEJ) im Jahr 2022

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 21.12.2021 [2] die geschlechtsspezifische Inzidenz des Magenkarzinoms als rohe Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland für die Jahre 2014 bis 2018. Die Angaben basieren auf dem Diagnosecode C16 (Bösartige Neubildung des Magens) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend prognostiziert der pU auf Basis der Daten der Jahre 2014 bis 2018 mittels linearer Regression für das Jahr 2022 eine Inzidenz des Magenkarzinoms von 12,0 pro 100 000 Frauen und 21,2 pro 100 000 Männer in Deutschland. Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2022 durch das Schätzverfahren G1-L2-W2 vorausgerechneten Bevölkerungszahlen [3] prognostiziert der pU eine Inzidenz von 5083 Patientinnen und 8749 Patienten mit Magenkarzinom (ICD C16).

Der pU gibt an, dass Karzinome des gaströsophagealen Übergangs (GEJ), die in dem ICD-Code C16 enthalten sind, nicht in das Anwendungsgebiet fallen und daher von der prognostizierten Inzidenz des Magenkarzinoms abgezogen werden müssen. Aus einer Auswertung des ZfKD [4] entnimmt der pU, dass der Anteil von Karzinomen des GEJ (operationalisiert über den Diagnosecode C16.0 [Bösartige Neubildung: Kardial]) 19 % bei Frauen und 39 % bei Männern an allen bösartigen Neubildungen des Magens (Diagnosecode C16) ausmacht. Im Umkehrschluss ermittelt der pU für das Magenkarzinom (Diagnosecode C16 ohne C16.0) einen Anteilswert von 81 % für Frauen und 61 % für Männer innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C16. Durch Multiplikation dieser geschlechtsspezifischen Anteilswerte mit der geschlechtsspezifischen Inzidenz des Magenkarzinoms ergibt sich eine Anzahl von 9455 Patientinnen und Patienten (4118 Frauen und 5337 Männer), die im Jahr 2022 neu an einem Magenkarzinom exklusive Karzinome des GEJ erkranken.

Schritt 2: Ausschluss von NEC, NET oder Sarkome

Dem pU zufolge fallen neuroendokrine Karzinome (NEC), neuroendokrine Tumoren (NET) und Sarkome nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet.

Der pU entnimmt hierzu Angaben einer gemeinsamen Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2019 [5]. Dort ist angegeben, dass NET und gastrointestinale Stromatumoren sich jeweils in etwa 4 % bis 5 % aller Fälle mit bösartigen Tumoren des Magens finden lassen und bei Frauen diese Anteile höher liegen. Laut pU ließen sich für NEC keine Zahlen identifizieren.

Der Summe dieser Anteilswerte entsprechend (8 % bis 10 %; eigene Berechnung) geht der pU davon aus, dass die verbleibenden 90 % bis 92 % (eigene Berechnung) der Patientinnen und Patienten in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Diesen Anteilswert multipliziert der pU mit dem Ergebnis aus Schritt 1.

Schritt 3: Stadium IV bei Erstdiagnose

Der pU operationalisiert das laut Anwendungsgebiet nicht resezierbare oder metastasierende Magenkarzinom als Magenkarzinom mit Stadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) 8. Auflage [6].

Hierfür greift der pU auf die gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2021 [7] zurück und entnimmt für das Magenkarzinom Angaben zur Stadienverteilung gemäß der Stadieneinteilung nach UICC bei Erstdiagnose (8. Auflage). Für das metastasierte Stadium berücksichtigt er die geschlechtsspezifischen Angaben zum Stadium IV (39 % Frauen und 40 % Männer). Der pU multipliziert den Mittelwert (39,5 %) mit dem Ergebnis aus Schritt 2.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienbehandlung

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienbehandlung zu bestimmen, greift der pU auf eine Publikation von Viúdez et al. (2019) [8].

Dort wird ein Selektionsprozess beschrieben, mit dem zunächst Patientinnen und Patienten für das spanische AGAMENON Register ausgewählt wurden. Dabei wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem histologisch bestätigten Adenokarzinom des Magens, des GEJ oder des distalen Ösophagus eingeschlossen. Der Tumor musste Metastasen aufweisen oder nicht resezierbar sein und die Patientinnen und Patienten mussten mindestens einen Zyklus einer Polychemotherapie (mindestens platin- und fluoropyrimidinhaltig) für ihre fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben [8].

Der pU entnimmt der Publikation [8], dass von den eingangs 2789 gescreenten Patientinnen und Patienten eine Anzahl von 381 (13,7 %) von der Aufnahme in das Register ausgeschlossen wurde, da sie nicht für eine Chemotherapie geeignet waren. Im Umkehrschluss geht er davon aus, dass 86,3 % der Patientinnen und Patienten für eine Erstlinienchemotherapie geeignet seien. Der pU multipliziert diesen Wert mit dem Ergebnis aus Schritt 3.

Schritt 5: Vorliegen einer MSI-H oder dMMR

Für die untere Grenze entnimmt der pU dem Studienbericht zur Studie EMSIG [9], dass in den Jahren 2017 bis 2021 in 2 deutschen Zentren (Erlangen und Kassel) eine MSI-H bei 3,8 % der Proben (n = 26) von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom im Stadium IV vorlag.

Für die obere Grenze entnimmt der pU Angaben aus einer retrospektiven Studie von Quaas et al. aus dem Jahr 2021 [10], in der aus einer deutschen Datenbank Proben von 6 verschiedenen Tumorentitäten auf ihren MSI / dMMR-Status analysiert wurden. Insgesamt wurden 582 Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom identifiziert, wovon 63 dem Stadium IV zuzuordnen waren. Bei 3 Patientinnen und Patienten im Stadium IV (4,8 %) lag dabei eine MSI-H vor.

Der pU multipliziert beide Anteilswerte jeweils mit dem Ergebnis aus Schritt 4.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung

Um die Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die eine Zweitlinienbehandlung erhalten haben, legt der pU zum einen auf eine Publikation von Cotes Sanchis et al. (2020) [11] zugrunde, in der erneut auf Daten des spanischen AGMENON Registers zurückgegriffen wird. Von 2311 Fällen mit fortgeschrittenem Magenkarzinom und einer Erstlinientherapie erhielten 1326 (57,4 %) Patientinnen und Patienten eine Zweitlinientherapie. Dies setzt der pU als untere Grenze einer Spanne fest.

Zum anderen entnimmt der pU einer retrospektiven Auswertung von 111 Patientinnen und Patienten mit inoperablem oder metastasierten Magenkarzinom in Deutschland, dass 75 (67,6 %) von ihnen eine Zweitlinienchemotherapie erhielten [12].

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 57,4 % bis 67,6 % auf die Anzahl aus Schritt 5.

Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Drittlinienbehandlung

Analog zu Schritt 6 greift der pU auf die beiden Publikationen [11,12] zurück.

Der Publikation von Cotes Sanchis et al. (2020) [11] entnimmt der pU, dass von den 2311 Patientinnen und Patienten insgesamt 366 (15,8 %) eine Drittlinientherapie erhielten und wiederum 98 (4,2 %) eine Viertlinientherapie und weitere Therapielinien erhielten. Die pU summiert beide Anteilswerte (20,0 %) und legt diesen als Untergrenze für diejenigen Patientinnen und Patienten zugrunde, die eine Drittlinie und weitere Therapielinien erhalten haben.

Für die Obergrenze entnimmt der pU der retrospektiven Auswertung [12], dass 25,3 % 3 oder mehr Therapien erhielten.

Die Spanne (20,0 % bis 25,3 %) überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 5.

Schritt 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Fragestellung 1 (8a) und unter Fragestellung 2 (8b)

Der pU ermittelt einen GKV-Anteil unter den Betroffenen von 88,0 % [13,14]. Übertragen auf die Anzahlen aus den Schritten 6 (Fragestellung 1) und 7 (Fragestellung 2) ermittelt der pU in der Summe eine Anzahl von 74 bis 116 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Für die beiden Fragestellungen weist er folgende Angaben aus:

- Fragestellung 1: 55 bis 84 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit einer Zweitlinienbehandlung (Schritt 8a)
- Fragestellung 2: 19 bis 32 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit mindestens einer Drittlinienbehandlung (Schritt 8b)

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert.

Zu Schritt 3: Stadium IV bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung des Anteils metastasierter Fälle legt der pU unter anderem die gemeinsame Veröffentlichung des RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. aus dem Jahr 2021 [7] zugrunde. Für das Magenkarzinom liegt gemäß dieser RKI-Daten ein hoher Anteil (49 %) mit unbekanntem Stadium vor, die der pU bei der Ermittlung der angesetzten Anteilswerte nicht mit einbezieht. Es besteht Unsicherheit inwieweit die Stadienverteilung auf Grundlage der Fälle mit bekanntem Stadium für die Gesamtheit aller Fälle aussagekräftig ist. Zudem sind in der Auswertung auch Karzinome des GEJ (C16.0) enthalten, die laut pU nicht in das Anwendungsgebiet fallen. Dies birgt eine weitere Unsicherheit.

Durch die ausschließliche Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten im Stadium IV resultiert eine Unterschätzung. Zum einen bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die in den Vorjahren mit einem Magenkarzinom in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden und im Betrachtungsjahr in das relevante Stadium progredieren. Zum anderen bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, bei denen bei Diagnose keine Fernmetastasen vorliegen, aber der Tumor inoperabel ist.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienbehandlung

Der pU thematisiert Unsicherheiten im Rahmen seiner Anteilswertgewinnung für Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinienbehandlung basierend auf der Publikation von Viúdez et al. (2019) [8]. Zum einen seien nur Adenokarzinome berücksichtigt, zum anderen basieren die Angaben zusätzlich zu den Magenkarzinomen auch auf Karzinome des GEJ und distalen Ösophaguskarzinomen. Trotz dieser bestehenden Unsicherheiten ist das Ausmaß dieser Effekte als gering einzustufen.

Die Grundgesamtheit (N = 2789), aus der der Anteilswert mit einer Erstlinientherapie ermittelt wurde, wird in der Publikation nicht näher beschrieben. Daher ist die Übertragbarkeit des Anteilswertes auf die Patientinnen und Patienten aus Schritt 3 mit Unsicherheit verbunden.

Zu Schritt 5: Vorliegen einer MSI-H oder dMMR

Die angesetzte Anteilsspanne ist mit Unsicherheit versehen.

Der Publikation von Quaas et al. [10] ist zu entnehmen, dass es sich bei den Proben ausschließlich um Adenokarzinome handelt und unter dem Begriff Magenkarzinom auch Karzinome des GEJ fallen, die nicht Teil des Anwendungsgebiets sind. Dem Studienbericht zur Studie EMSIG [9] liegen keine Informationen zu den eingeschlossenen Tumorlokalisationen

beim Magenkarzinom vor. Es bleibt unklar, ob es sich bei den untersuchten Tumoren ausschließlich um Magenkarzinome (exklusive GEJ) handelt.

Zusätzlich liegt eine geringe Präzision der Anteilsspanne wegen der geringen Fallzahlen der Grundgesamtheiten (26 [9] bzw. 63 [10] Patientinnen und Patienten) vor. Darüber hinaus ist unklar, inwieweit Anteilswerte, die sich auf das Stadium IV beziehen, auf nicht resezierbare Magenkarzinome in einem früheren Stadium übertragbar sind.

Zu Schritt 6: Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinienbehandlung

In den vom pU gelieferten Quellen [11,12] handelt es sich um Angaben zu Patientinnen und Patienten, die bereits eine Zweitlinientherapie erhalten haben. Er setzt diese mit denjenigen gleich, die für Pembrolizumab infrage kommen. Es sollte jedoch zusätzlich eine Obergrenze mit allen Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie und einem Fortschreiten der Erkrankung laut Anwendungsgebiet ermittelt werden, um mithilfe einer Spanne möglichst alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zu erfassen.

Analog zu Schritt 4 ist darauf hinzuweisen, dass in der Publikation von Cotes Sanchis et al. (2020) [11] auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen sind, bei denen ein Ösophaguskarzinom oder Karzinom des GEJ vorliegt. Außerdem bleibt fraglich – wie der pU bereits thematisiert hat – ob die Therapieraten für eine Zweitlinienbehandlung auch auf Patientinnen und Patienten mit einer MSI-H oder dMMR übertragbar sind. Dies führt zu einer weiteren Unsicherheit.

Zu Schritt 7: Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Drittlinienbehandlung

Analog zum methodischen Vorgehen in Schritt 6 gewinnt der pU Anteilswerte zu Patientinnen und Patienten, die bereits eine Drittlinienbehandlung oder mehr Therapielinien erhalten haben. Damit bleiben diejenigen Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die eine Zweitlinienbehandlung erhalten haben und bei denen die Erkrankung fortschreitet.

Zudem gewinnt der pU aus der herangezogenen Publikation für die Obergrenze den Anteilswert von 25,3 % [12], indem er die Anzahl (n = 19) mit 3 oder mehr Therapien auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Zweitlinientherapie (n = 75) bezieht. Für eine angemessene Übertragbarkeit eines Anteilswerts auf die Patientengruppe aus Schritt 5 hätte sich die Anzahl (n = 19) jedoch auf die Grundgesamtheit der Patientinnen und Patienten mit einer Erstlinientherapie (n = 111) beziehen müssen. Hieraus ergäbe sich ein niedrigerer Anteilswert von 17,1 %.

Gesamtbewertung

Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation wird trotz des etwas niedrigeren anzusetzenden Anteilswerts bei der Obergrenze in Schritt 7 als unterschätzt bewertet. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind

- die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren diagnostiziert werden und im Betrachtungsjahr eine metastasierte Erkrankung aufweisen,
- die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, bei denen zwar keine Fernmetastasen vorliegen, aber der Tumor inoperabel ist und
- für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils nur die Patientinnen und Patienten erfasst werden, die tatsächlich eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten haben. Für die Obergrenze sind die Patientinnen und Patienten mit einem Progress relevant (Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine Therapie infrage kommen).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Für das Magenkarzinom geht der pU für die Jahre 2022 bis 2027 von einer Abnahme der jährlichen rohen Rate pro 100 000 Einwohner sowohl für die Inzidenz (von 12,0 auf 10,1 für Frauen und von 21,2 auf 19,5 für Männer) als auch für die 5-Jahres-Prävalenz (von 26,8 auf 21,8 für Frauen und von 47,2 auf 44,0 für Männer) aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Pembrolizumab	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie, davon:	74–116	<p>Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die in den Vorjahren diagnostiziert werden und im Betrachtungsjahr eine metastasierte Erkrankung aufweisen, ▪ die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, bei denen zwar keine Fernmetastasen vorliegen, aber der Tumor inoperabel ist und ▪ für Fragestellung 1 und Fragestellung 2 jeweils nur die Patientinnen und Patienten erfasst werden, die tatsächlich eine Zweit- oder Drittlinientherapie erhalten haben. Für die Obergrenze sind die Patientinnen und Patienten mit einem Progress relevant (Patientinnen und Patienten, die grundsätzlich für eine Therapie infrage kommen).
	mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie (Fragestellung 1)	55–84	
	mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien (Fragestellung 2)	19–32	
<p>a. Angaben des pU dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Pembrolizumab festgelegt:

- Fragestellung 1 (Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach 1 vorherigen Therapie):
 - Therapie nach ärztlicher Maßgabe
- Fragestellung 2 (Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 2 vorherigen Therapien):
 - Trifluridin/Tipiracil

Zu Fragestellung 1

Laut Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in den Leitlinien für die vorliegende Behandlungssituation eine systemische Therapie empfohlen. Laut Zulassungsstatus kommen hierfür der Wirkstoff Ramucirumab oder die Wirkstoffkombination Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel in Betracht. Die Wirkstoffe Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel (als Monotherapie) sind für die vorliegende Indikation nicht zugelassen. Es besteht eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in Leitlinien empfohlenen Arzneimitteln.

Im Rahmen einer klinischen Studie werden für die Therapie nach ärztlicher Maßgabe insgesamt folgende Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren erachtet:

- Irinotecan,
- Docetaxel,
- Paclitaxel,
- Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel.

In der vorliegenden Bewertung werden nur die Kosten der Behandlungsoptionen bewertet, die als geeigneter Komparator benannt und gemäß den Fachinformationen im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen sind. Dies betrifft die oben genannte Option Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel. Für die anderen vom pU dargestellten Behandlungsoptionen zu Fragestellung 1 entfällt die Bewertung der Angaben zu den Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da sowohl für Pembrolizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie in den Fachinformationen [1,15,16] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Der pU geht für Pembrolizumab von einer Gabe alle 3 Wochen oder alle 6 Wochen aus [1]. Für Ramucirumab in der Kombination mit Paclitaxel stützt er sich auf die Angaben in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Ramucirumab [15].

II 2.2 Verbrauch

Für Wirkstoffe, deren Verbrauch sich nach der Körperoberfläche (KOF) richtet, zieht der pU eine durchschnittliche KOF von 1,9 m² heran. Dies entspricht der KOF, die sich aus der Anwendung der Du Bois-Formel [17] bei durchschnittlichen Körpermaßen für Erwachsene (77 kg, 172 cm) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2017 [18] ergibt.

Die empfohlene Dosis von Pembrolizumab beträgt gemäß Fachinformation [1] entweder 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen. Der pU ermittelt den Verbrauch für beide Dosierungen.

Die Angaben des pU zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen denen der Fachinformation [15,16].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Pembrolizumab und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.05.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt ausschließlich für Pembrolizumab Kosten in Höhe von 195,36 € (2-mal die Abrechnungsziffer 19464 gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab) für die Untersuchung einer Mikrosatelliteninstabilität im Tumormaterial. Es ist möglich, dass die Untersuchung für einen Teil der Patientinnen und Patienten unabhängig vom Einsatz des Arzneimittels erfolgt ist und somit der Status zur Mikrosatelliteninstabilität bereits bekannt ist, sodass die zugehörigen Kosten für diese Patientinnen und Patienten nicht erneut anfallen.

Für Paclitaxel beziffert der pU zusätzliche Kosten für eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H₂-Rezeptorantagonisten entsprechend der Fachinformation [19].

Für alle Therapien entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt, beispielsweise die Überwachung der Leberfunktion und Blutbildkontrollen, die sich aus den Fachinformationen ergeben [1,15,16].

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt bei einer 3-wöchentlichen Anwendung von Pembrolizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 101 276,66 €. Bei einer 6-wöchentlichen Anwendung von Pembrolizumab ermittelt er Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 100 593,27. Insgesamt bestehen die Jahrestherapiekosten aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe.

Im Hinblick auf die berechneten Arzneimittelkosten sind diese für Pembrolizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie plausibel.

Für alle vom pU dargestellten Therapien entstehen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die er nicht veranschlagt (siehe Abschnitt II 2.4).

Für alle vom pU dargestellten Therapien sind seine Angaben zu Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Pembrolizumab (3-wöchentliche Anwendung)	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie	99 714,53	326,73	1235,40	101 276,66	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es entstehen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
Pembrolizumab (6-wöchentliche Anwendung)		99 714,53	261,05	617,70	100 593,27	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Irinotecan	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens 1 vorherigen Therapie (Fragestellung 1)	14 307,67– 20 020,79	131,37	1409,40	15 852,44– 21 561,56	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Docetaxel		13 742,17	323,47	1409,40	15 475,04	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Paclitaxel		19 113,90	1130,61	3159,00	23 403,51	Die Bewertung der Angaben entfällt.
Ramucirumab + Paclitaxel		93 257,58	1613,95	5005,00	99 876,53	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es entstehen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasierendem Magenkarzinom mit MSI-H oder mit einer dMMR und einem Fortschreiten der Erkrankung nach mindestens 2 vorherigen systemischen Therapien (Fragestellung 2)	43 989,96	0	0	43 989,96	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten und zu den Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel. Es entstehen (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU nicht veranschlagt.
<p>a. Angaben des pU dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Dem pU zufolge liegen keine Daten vor, mit denen sich die Anzahl der Patientinnen und Patienten abschätzen ließe, auf die Kontraindikationen zutreffen. Er liefert Angaben zu Therapieabbrüchen wegen unerwünschten Ereignissen sowie zu Patientenpräferenzen und gibt an, dass aufgrund mangelnder belastbarer Daten eine zuverlässige Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile derzeit nicht erfolgen könne.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. MSD. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage - Magen (C16) [online]. 2022 [Zugriff: 09.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html;jsessionid=4F52D552D051AA5A82E0968112F5633B.internet091.
3. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung - Hauptvarianten 1 bis 9 [online]. 2019 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199014.pdf?__blob=publicationFile.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Magenkrebs (Magenkarzinom) ICD-10 C16 (Stand: 29.11.2021) [online]. 2021 [Zugriff: 09.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Magenkrebs/magenkrebs_node.html.
5. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_12.pdf?__blob=publicationFile.
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM-Klassifikation Magenkarzinom. In: Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Ed). TNM-Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage (korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019). Weinheim: WILEY-VCH Verlag; 2020.
7. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2017/2018 [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2022]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf;jsessionid=2EC00D871F1278CA0CD5893870693EF4.internet112?__blob=publicationFile.
8. Viúdez A, Carmona-Bayonas A, Gallego J et al. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced gastric cancer: data from the AGAMENON registry. Clin Transl Oncol 2020; 22(5): 734-750. <https://dx.doi.org/10.1007/s12094-019-02183-y>.
9. Merck. Studienbericht EMSIG (NIS009840): Epidemiology of dMMR / MSI Solid Tumors in Germany: A Retrospective Evaluation in Three Pathology Centers. 2022.

10. Quaas A, Rehkaemper J, Rueschoff J et al. Occurrence of High Microsatellite-Instability/Mismatch Repair Deficiency in Nearly 2,000 Human Adenocarcinomas of the Gastrointestinal Tract, Pancreas, and Bile Ducts: A Study From a Large German Comprehensive Cancer Center. *Front Oncol* 2021; 11: 569475.
<https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.569475>.
11. Cotes Sanchís A, Gallego J, Hernandez R et al. Second-line treatment in advanced gastric cancer: Data from the Spanish AGAMENON registry. *PLoS One* 2020; 15(7): e0235848.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0235848>.
12. Elsing C, Herrmann C, Hannig CV et al. Sequential chemotherapies for advanced gastric cancer: a retrospective analysis of 111 patients. *Oncology* 2013; 85(5): 262-268.
<https://dx.doi.org/10.1159/000355690>.
13. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juli [online]. 2021 [Zugriff: 09.05.2022]. URL:
https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Juli_2021.pdf.
14. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Ergebnisse der Bevölkerungsforschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Datenstand: 4. Januar [online]. 2021 [Zugriff: 09.05.2022]. URL:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
15. Lilly. Cyramza 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. Servier Deutschland. Lonsurf [online]. 2020 [Zugriff: 01.08.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
17. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known; 1916. *Nutrition* 1989; 5(5): 303-311; discussion 312-303.
18. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2017 [Zugriff: 02.05.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
19. Tillomed Pharma. Fachinformation Paclitaxel Tillomed (Paclitaxel) 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni. 2019.